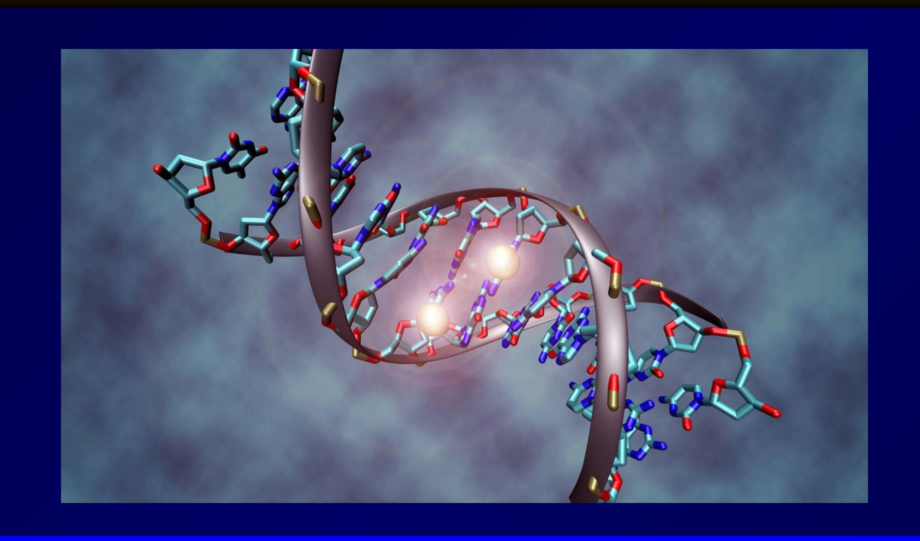
Mutación como fuerza evolutiva



M. en C. RAFAEL GOVEA VILLASEÑOR

CINVESTAV-IPN

UAM-I

Versión 3.2 del 2010-11-30 al 2022-11-13

¿Qué es la Variabilidad Genética?

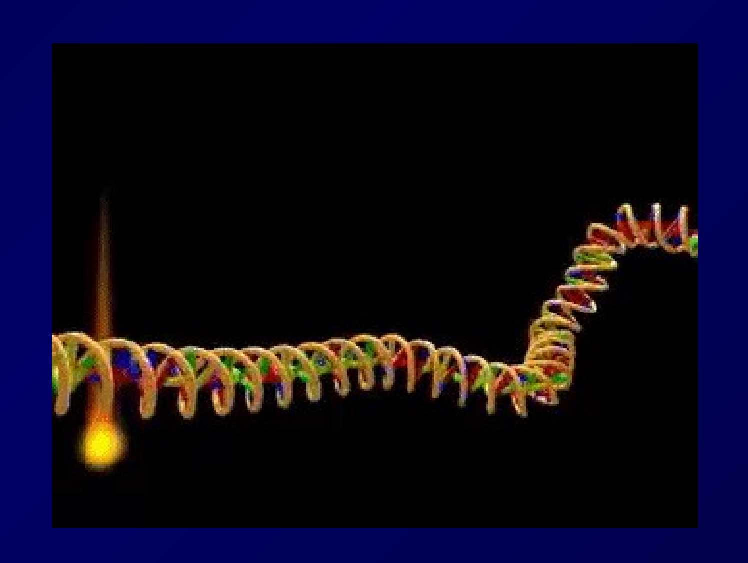
Es el hecho de la existencia de diferentes secuencias de pb en las moléculas de ADN, genes, cromosomas y genomas existentes

La mutación (cualesquier cambio en la información genética) es la fuente primaria

La Recombinación es la fuente secundaria pues se barajean genes preexistentes

¿Qué es una Mutación?

Una mutación es cualesquier cambio en la información genética



¿Cómo están los genes en el ADN?

Un gen en el ADN está codificado en la cadena con dirección 5’ a 3’ de allí que se le llame, Cadena Sentido.



En los cromosomas hay cientos o más genes dispersos en su única molécula de ADN, unos en una cadena, los demás en la otra

M en C Rafael Govea Villaseñor

¿Cómo se usa la Información Genética?

La información se entrega a las células y a los descendientes mediante la **Replicación del ADN**

Los genes se copian (5' → 3') al formato del ARN [transcrito primario] mediante la **Transcripción del ADN**

Se cortan los trozos codificadores y se unen para formar diversos ARN funcionales en el **Empalme de Exones**

Se elaboran las proteínas leyendo la lista de aa en el proceso llamado Traducción del ARNm



M en C Rafael Govea Villaseñor

¿Qué es el Código Genético?

Es el gráfico que contiene el nombre de los aminoácidos escrito en el alfabeto del ARN

El nombre de los aminoácidos es un triplete de nucleótidos del ARN_m, el codón, que los ARNt reconocen y permite que la ribozima del ribosoma una por enlaces peptídicos aa tras aa formando cadenas polipeptídicas

Así pues hay 4x4x4 combinaciones de Bases disponibles, es decir 64 codones para nombrar a los 20 aminoácidos de uso prácticamente Universal.

¿Cómo se dibuja el Código Genético?

En el diseño tradicional la 1ª base del codón se anotan a la izquierda

La 2ª base, arriba

Y la 3ª base a la derecha

El nombre del aa codificado por el codón se encuentra en la intersección del renglón, columna y línea

CODIGO GENETICO (del ARN)

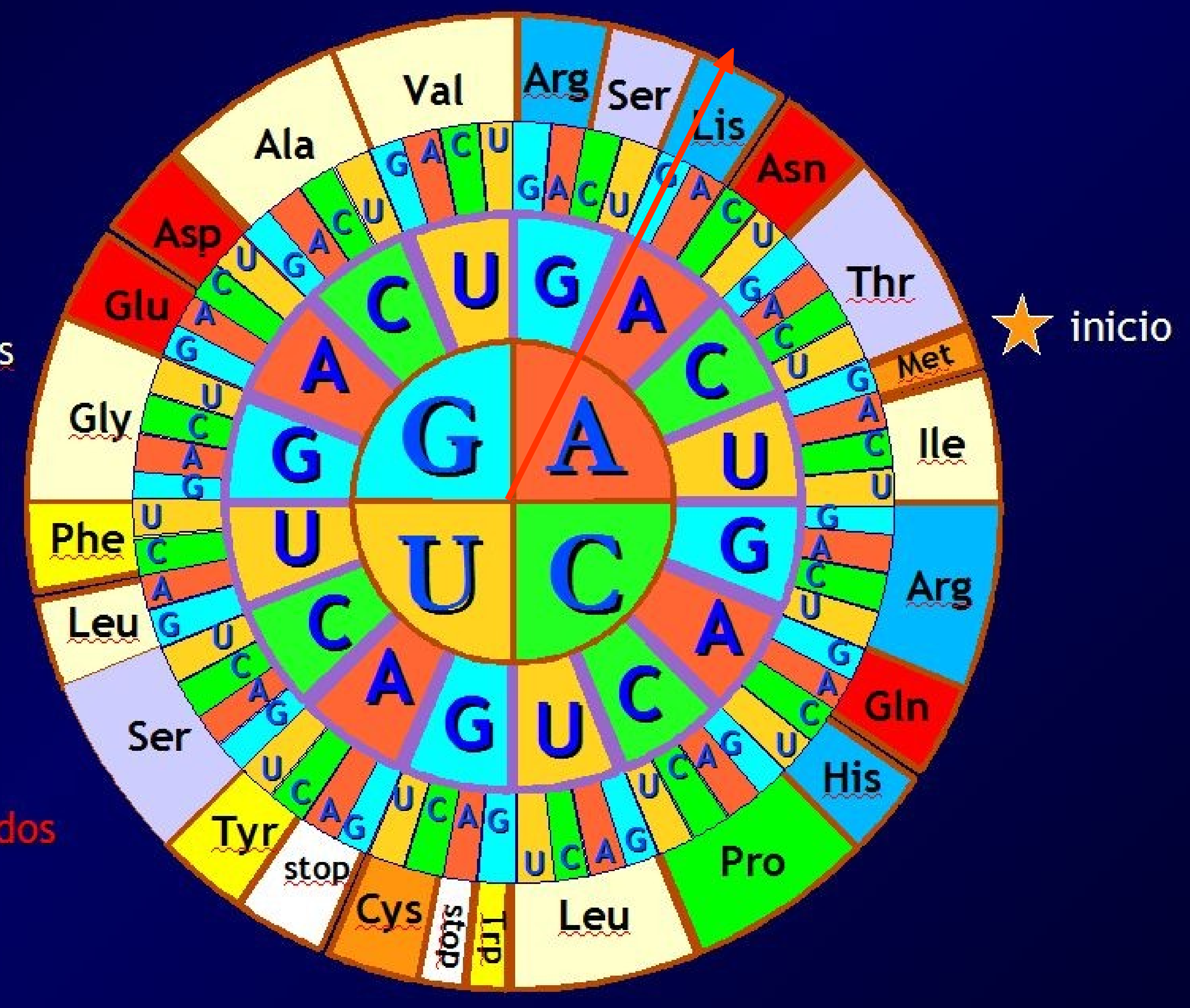
1ª B. N. \ 2ª B. N.	G	A	C	U	3ª B. N.
G	Glicina Glicina Glicina Glicina	Ac. Glutámico Ac. Glutámico Ac. Aspártico Ac. Aspártico	Alanina Alanina Alanina Alanina	Valina Valina Valina Valina	G A C U
A	Arginina Arginina Serina Serina	Lisina Lisina Asparragina Asparragina	Treonina Treonina Treonina Treonina	Metionina(Inic.) Isoleucina Isoleucina Isoleucina	G A C U
C	Arginina Arginina Arginina Arginina	Glutamina Glutamina Histidina Histidina	Prolina Prolina Prolina Prolina	Leucina Leucina Leucina Leucina	G A C U
U	Triptofano STOP Cisteina cisteina	STOP STOP Tirosina Tirosina	Serina Serina Serina Serina	Leucina Leucina Fenilalanina Fenilalanina	G A C U

En el diseño el codón se lee del centro hacia afuera: AAG

Código Genético

Aminoácidos

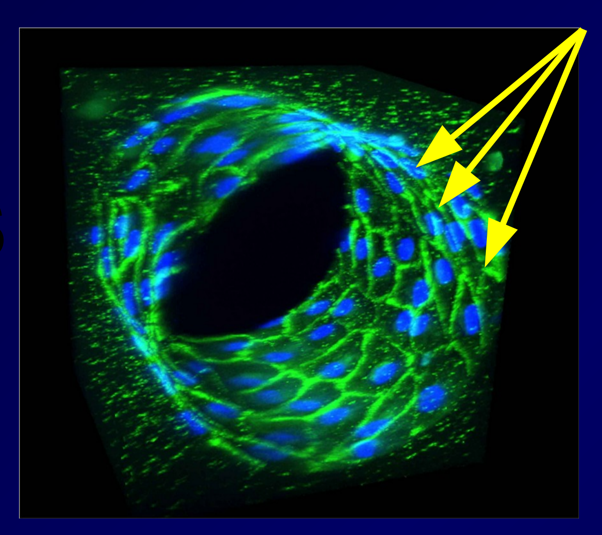
- = Hidrocarbonados
- = Hidroxilados
- = Azufrados
- = Aromáticos
- = básicos
- = ácidos y derivados
- = iminoácido



Dibujo: M en C Rafael Govea Villaseñor

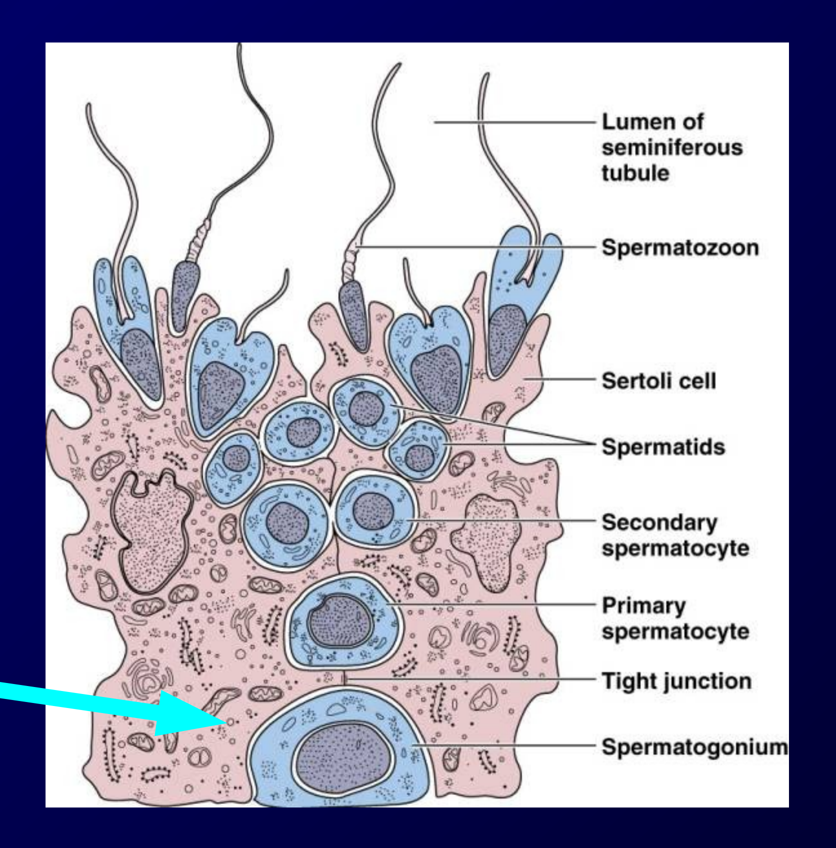
Tipos de Mutaciones, por las células involucradas:

Mutaciones Somáticas



Células de todos los tejidos del cuerpo como las células endo-teliales que delimitan los vasos

Mutaciones de la Línea Germinal



Tipos de Mutaciones, por su efecto en el fenotipo:

Mutaciones Neutras: Cambios de información invisibles a la selección natural. Son útiles como relojes moleculares e identificación (huella de ADN)

Mutaciones Dañinas. Esas reducen la eficacia de los organismos en un microambiente dado. Pasan en el 1.5% del genoma. No son dañinas por si mismas, el contexto ambiental las define como tales.

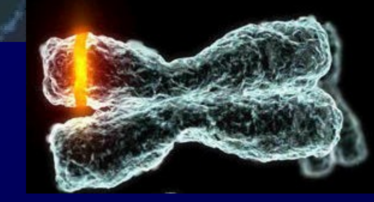
Mutaciones Beneficiosas. De acuerdo a un ambiente preciso, aumentan la eficacia de los organismos que las portan. Si el medio cambia pueden tornar el signo de la selección a (–) ó (0).

Tipos de Mutaciones por la estructura afectada

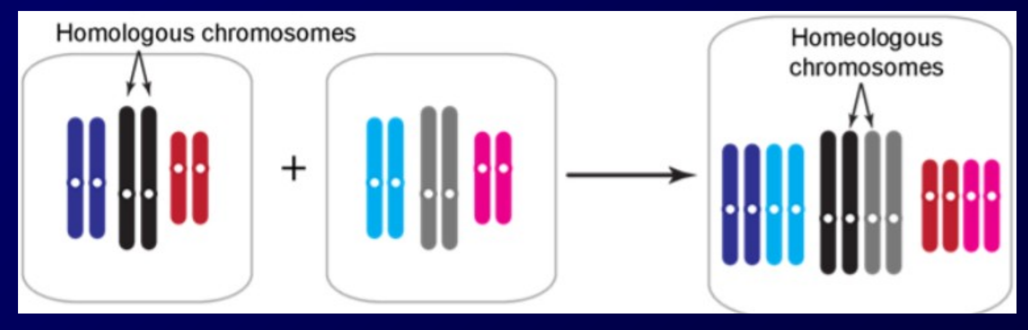
Mutaciones Génicas



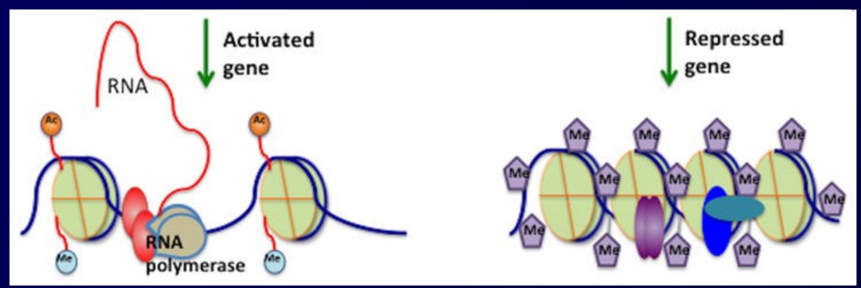
Mutaciones o Aberraciones Cromosómicas



Mutaciones Genómicas



Mutaciones Epigenéticas



M en C Rafael Govea Villaseñor

¿Qué son las Mutaciones génicas?

Son los cambios en la información genética que afectan a un gen. Ellas pueden implicar el cambio en un par de bases o modificaciones más extensas.

A veces se les denomina mutaciones puntuales por afectar un punto del cromosoma, un gen.

A b C d e f g

M en C Rafael Govea Villaseñor

Tipos de Mutaciones génicas

Por la mecánica:

Sustitución. Cambio de una Base por otra

Delección. Es la pérdida de pb en la cadena

De 1, 2, 3 ó más pb

Inserción. Es el aumento de pb en el ADN

De 1, 2, 3 ó más pb

Inversión. Giro de 180° de un tramo de pb

Duplicación. Copia en serie de tramos de pb



M en C Rafael Govea Villaseñor

Por su efecto ¿Qué Mutaciones Génicas hay?

- Mutaciones Silenciosas (neutras): Mantienen el significado, codifican para el mismo aminoácido
- Mutaciones de Sentido erróneo: Modifican el significado del codón y cambia el aminoácido codificado
- Mutaciones Sin Sentido: Aparece una señal de terminación de la traducción. Provoca la síntesis de proteínas acortadas.
- Mutaciones de Corrimiento del marco de lectura. Cambia el sentido de toda la secuencia de aminoácidos.



Supongamos un pequeño trozo de un exón (ADN codificante)

Opciones de cambio de una base por otra

G ⟷ A
C ⟷ T
G ⟷ C
A ⟷ T
G ⟷ T
A ⟷ C

Los 9 codones del siguiente ADN se traducen así:

5’ATg CAT gAC AgC GAg CTA gCT TTC Tgg 3’
Met-His-Asp-Ser-Glu-Leu-Ala-Fen-Trp

M en C Rafael Govea Villaseñor

Un ejemplo de Mutación Génica por Sustitución

Si sustituimos la **T** del codón CAT señalada con la flecha **con una C**, el codón CAT se convierte en su sinónimo **CAC**. Por tanto la mutación del ADN no cambia el aminoácido codificado

5′ATg CA**T** gAC A**g**C **g**Ag CTA **g**CT TTC Tg**g** 3′

Met-His-Asp-Ser-Glu-Leu-Ala-Fen-Trp

5′ATg CA**C** gAC A**C**C **A**Ag CTA **C**CT TTC Tg**A** 3′

Met-**His**-Asp-**Tre**-**Lis**-Leu-**Pro**-Fen-stop

Mutación silenciosa

M en C Rafael Govea Villaseñor

Otro ejemplo de Mutación por Sustitución

Si cambiamos la **G** del codón AgC, señalada por la flecha, por una **C** este codón se convierte en ACC. Por tanto la mutación cambia el aminoácido codificado

5' ATg CA**T** gAC A**g**C **g**Ag CTA **g**CT TTC Tg**g** 3'
Met-His-Asp-Ser-Glu-Leu-Ala-Fen-Trp

5' ATg CA**C** gAC A**C**C **A**Ag CTA **C**CT TTC Tg**A** 3'
Met-**His**-Asp-**Tre**-**Lis**-Leu-**Pro**-Fen-stop

Mutación de sentido erróneo: la Serina es sustituida por la Treonina

M en C Rafael Govea Villaseñor

Ahora un ejemplo de Mutación por Inserción

Si tenemos el siguiente trozo de ADN que se traduce así:

5' ATgCATgACAgCgAgCTAgCTTTCTggTTgATTAg 3'

M H D S E L A F W L I--

Y luego Insertamos 1 Base, por ejemplo **T** antes del codón CAT

T

5' ATg**CAT**gACAgCgAgCTAgCTTTCTggTTgATTAg 3'

La inserción cambia el marco de lectura y aparece una mutación sin sentido:

5' ATg**T**CATgACAgCgAgCTAgCTTTCTggTTgATTAg 3'

M S **stop**-------------------------

La proteína no se produce por que aparece una señal de stop:

M en C Rafael Govea Villaseñor

Otra mutación por inserción, pero de 3 BN

Si tenemos el mismo trozo de ADN que se traduce así:

5' ATgCATgACAgCgAgCTAgCTTTCTggTTgATTAg 3'

M H D S E L A F W L I--

Y luego Insertamos 3 Bases, por ejemplo gCT antes del codón CAT

GCT

5' ATgCATgACAgCgAgCTAgCTTTCTggTTgATTAg 3'

La secuencia de ADN cambia y se traduce así:

5' ATggCTCATgACAgCgAgCTAgCTTTCTggTTgATTAg 3'

M A H D S E L A F W L I --

Se produce la misma proteína, pero con un aminoácido adicional, la alanina

M en C Rafael Govea Villaseñor

Un ejemplo de mutación génicas por Deleción

Si tenemos el siguiente trozo de ADN que se traduce así:

5′ATggCTCATgACAgCgAgCTAgCTTTCTggTTgATTAg 3′

M A H D S E L A F W L I --

Y luego deletamos sólo 1 Base, por ejemplo g del codón gCT:

g ←

5′ATggCTCATgACAgCgAgCTAgCTTTCTggTTgATTAg 3′

La secuencia de ADN apenas cambia pero se traduce diferente:

5′ATgCTCATgACAgCgAgCTAgCTTTCTggTTgATTAg 3′

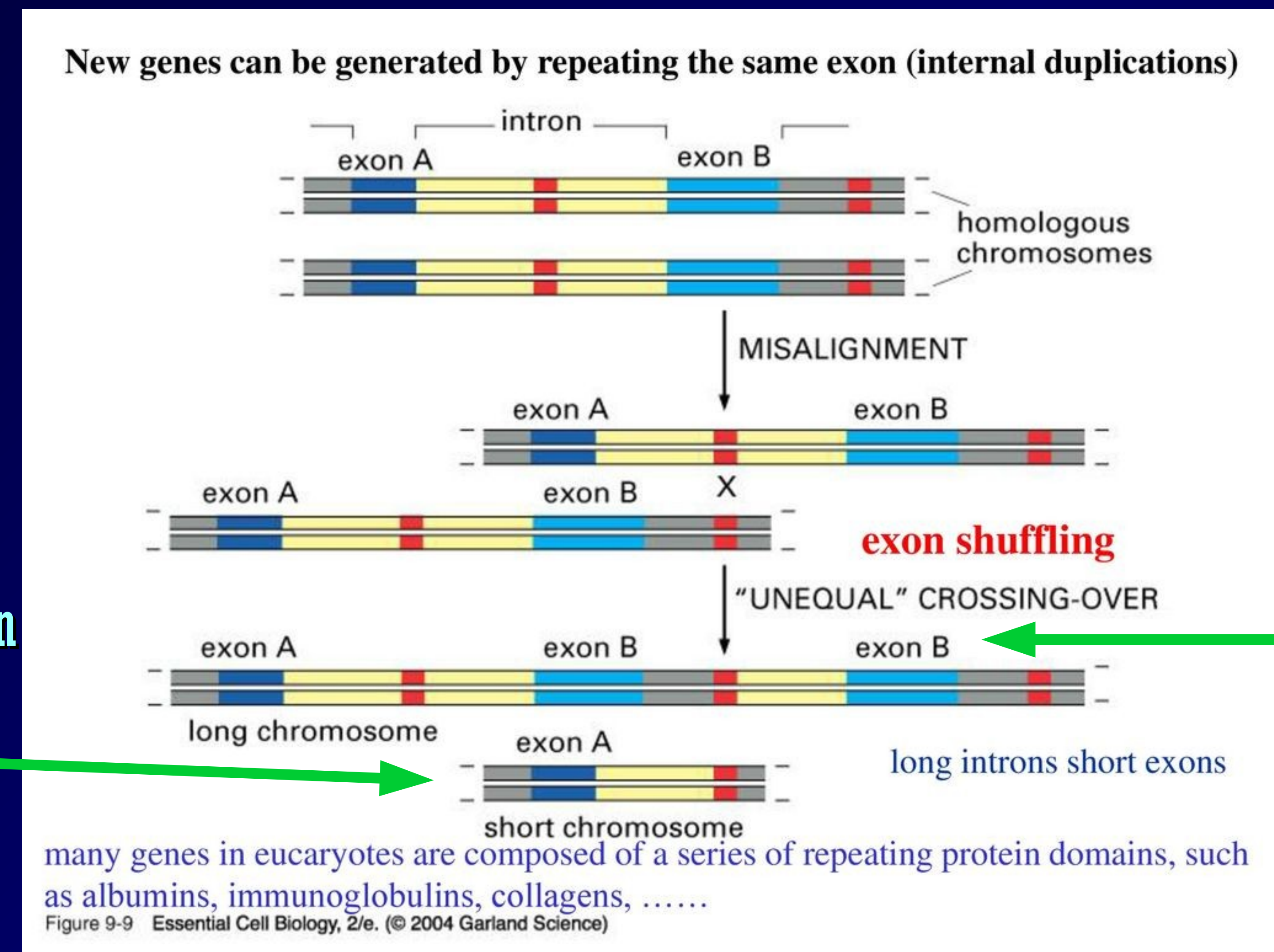
M L M T A S **stop**------------------

Se produce otra proteína diferente y más corta por la nueva señal de stop:

M en C Rafael Govea Villaseñor

Duplicaciones por Recombinación

Alineamientos erróneos de secuencias parecidas durante la meiosis

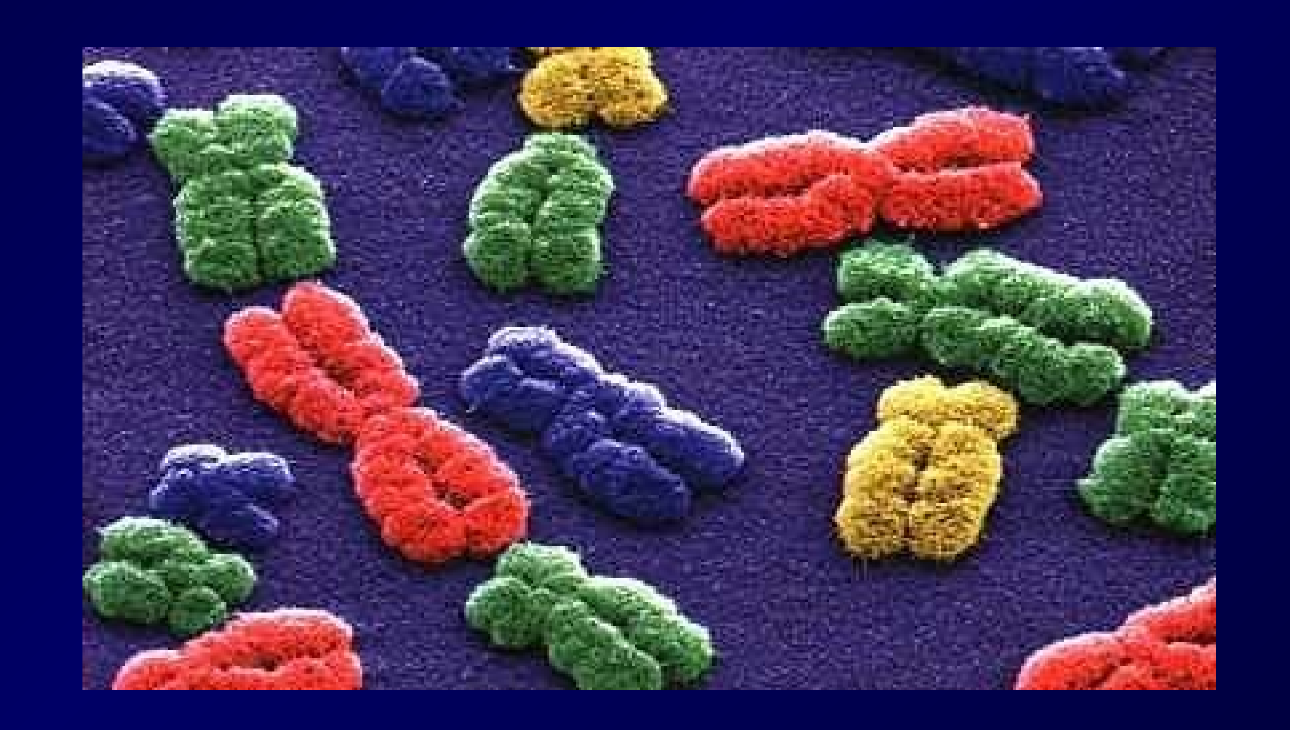


2)
Y la deleción de un exón en otra comátida

1)
Genera un Exón B duplicado

¿Qué son las Mutaciones Cromosómicas?

Son cambios que afectan la estructura de los cromosomas o su número.



¿Cuáles tipos de Mutaciones Cromosómicas hay?

- **Aberraciones Numéricas:**

Aumenta o disminuye la dotación de un cromosoma dado

- **Aberraciones Estructurales:**

Cambian porciones del cromosoma

M en C Rafael Govea Villaseñor

¿Cómo se clasifican las Aberraciones Numéricas?

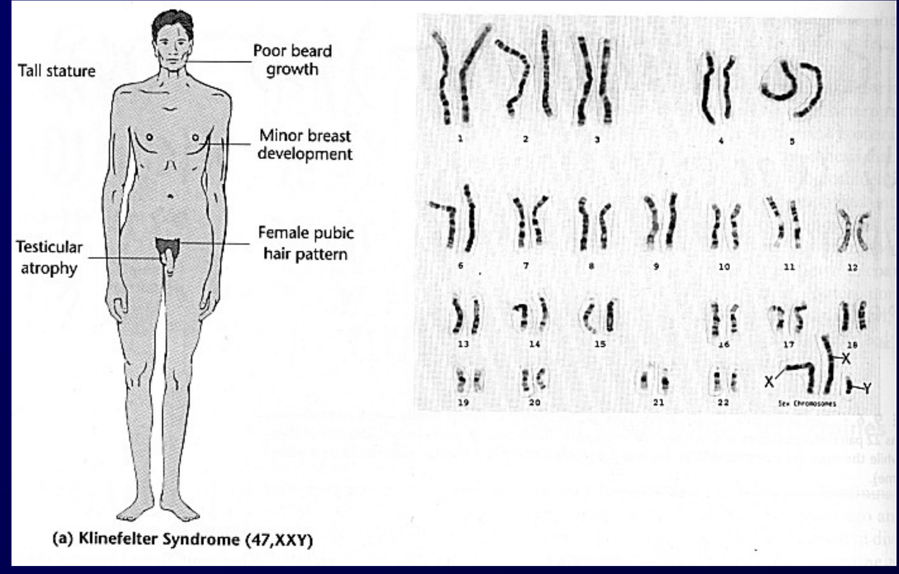
Aneuploidías

(*an*- = no, *eu*- = bueno y *plo*- = número)

Monosomías (*mono*- = 1 y -*somía* = cromosoma). Por ejemplo: síndrome X0 (Turner) incidencia de $1:10^4$

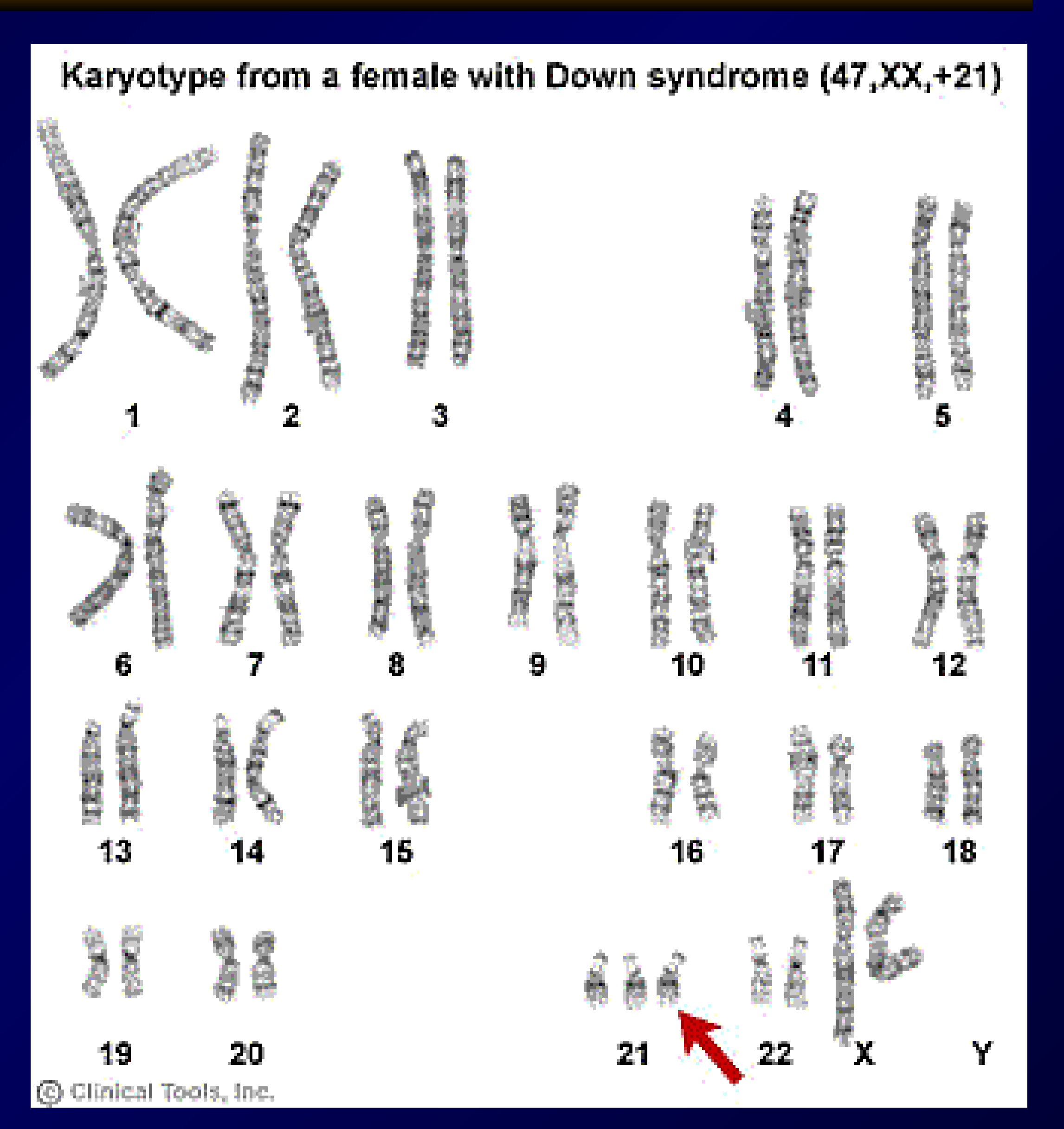


Trisomías (*tri*- = 3). Por ejemplo los síndromes:
Trisomía 21, 1:800;
Trisomía 18, 1:8000 y
XXY(Klinefelter) 1:1000



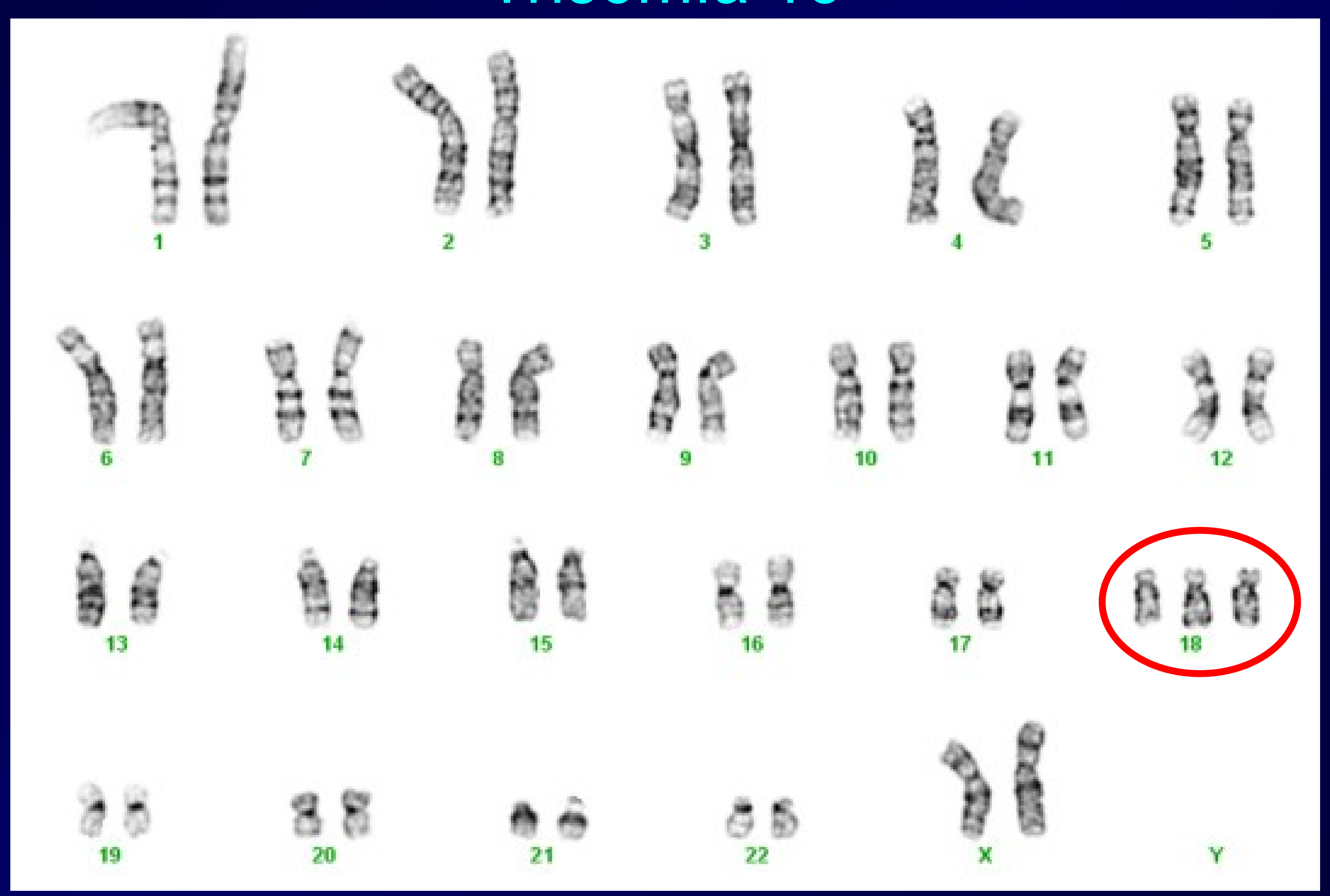
Ejemplos de Aberraciones Numéricas 1

Trisomía 21



Ejemplos de Aberraciones Numéricas 2

Trisomía 18



M en C Rafael Govea Villaseñor

Ejemplos de Aberraciones Numéricas 3

Síndrome de Turner = Monosomía X0



Ejemplos de Aberraciones Numéricas 4

Síndrome de Klinefelter = Trisomía *XXY*



M en C Rafael Govea Villaseñor

¿Cómo se clasifican las Aberraciones Estructurales?

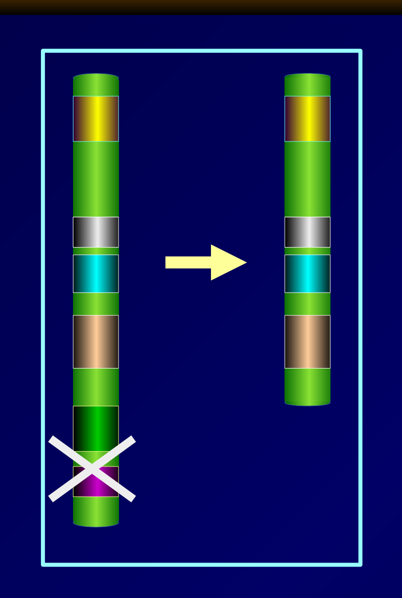
Deleción (*delec-* = destruir)

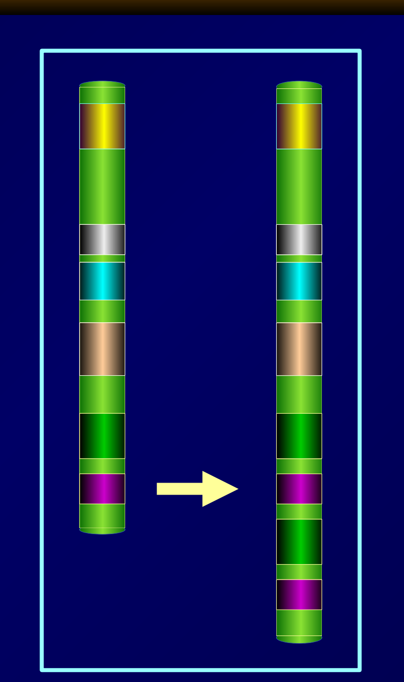
Duplicación (*du-* = 2, *plic-* = x, multiplicar)

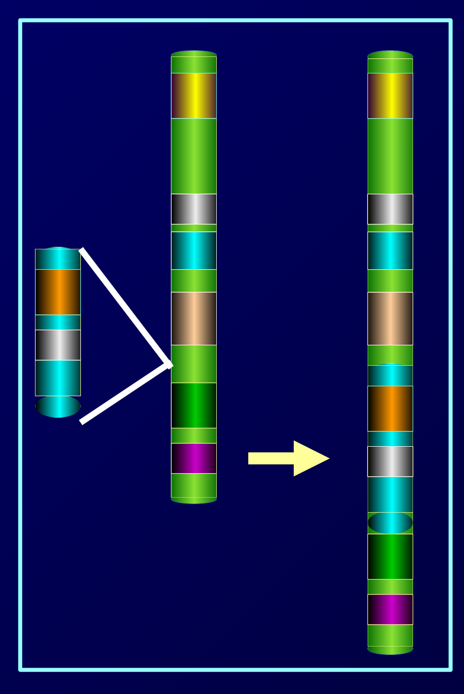
Inserción (*in-* = meter, *serc-* = tejer).

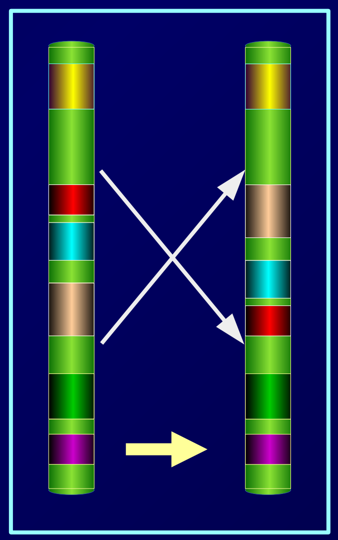
Inversión (*in-* = hacia dentro, *vers-* = girar).

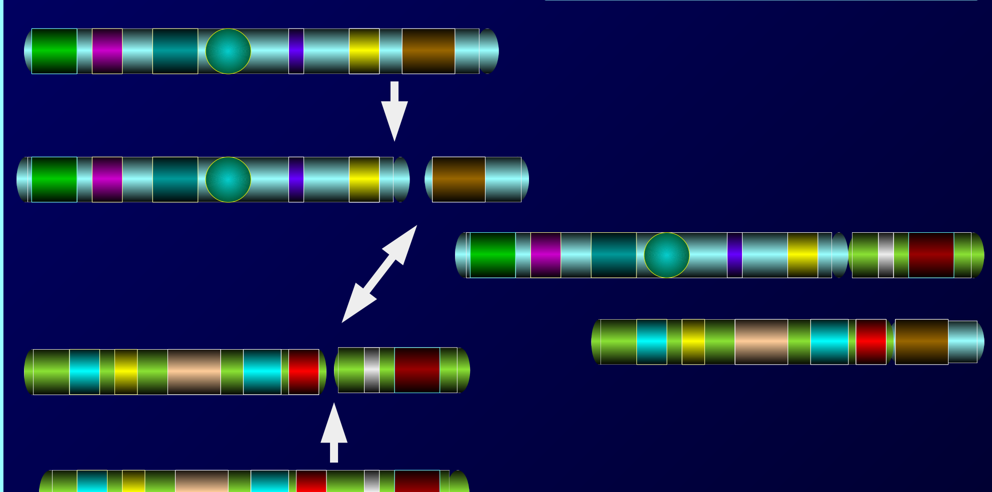
Translocación (*trans* = al otro lado, *loc-* = lugar)









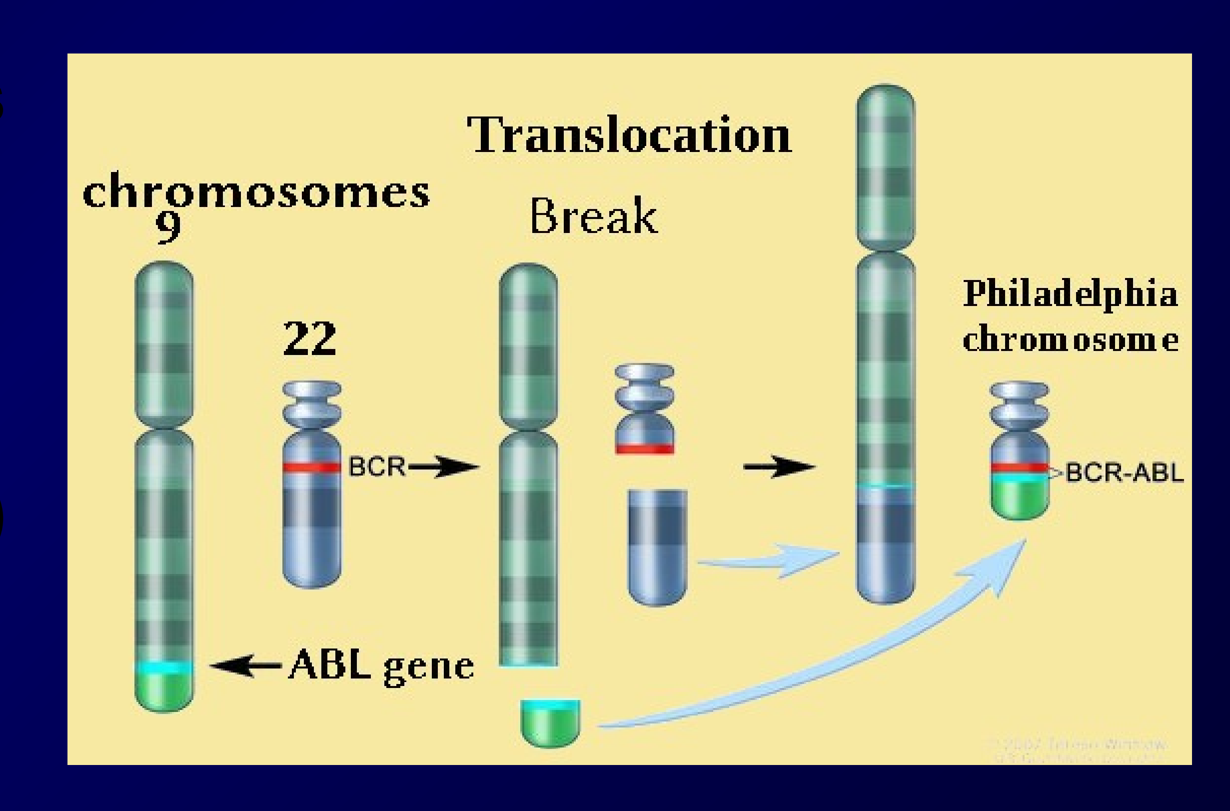


M en C Rafael Govea Villaseñor

Ejemplo de aberración estructural, translocación

De *trans-* = de un lado a otro *y loc-* = lugar*. Las Translocaciones* son mutaciones en las que porciones de un cromosoma roto se unen a otro cromosoma

Por ejemplo: la Translocación recíproca de sendos trozos de los cromosomas 9 y 22: t (9; 22) (q34; q11) provoca la Leucemia mieloide crónica y linfocítica aguda al formar 1 gene quimera ***BCR-ABL*** (cromosoma Filadelfia) que coloca una señal de activación a un protooncogen (tirosin-cinasa) que induce la leucemia



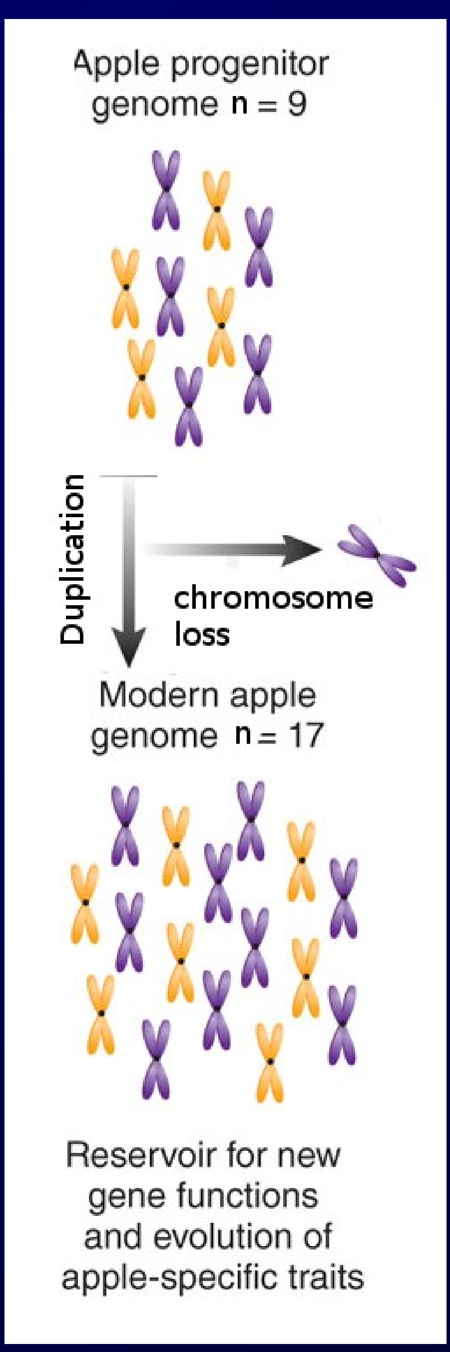
M en C Rafael Govea Villaseñor

¿Qué son las Mutaciones Genómicas?

Son cambios muy raros que afectan la estructura del juego completo de cromosomas



El manzano proviene de un ancestro que duplicó su genoma hace 60 a 65 Ma y luego perdió 1 cromosoma



M en C Rafael Govea Villaseñor

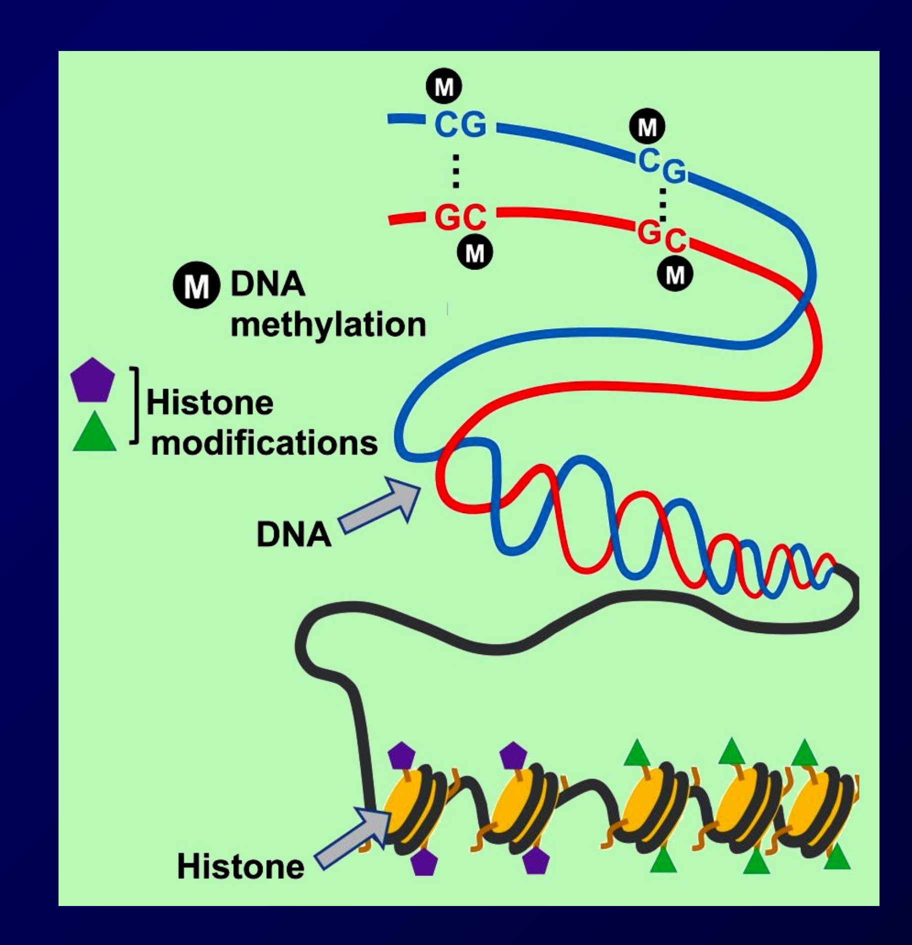
Velasco R *et al* (2010) **The genome of the domesticated apple** (Malus 3 domestica Borkh.). *Nat Genet* 42: 833–839

¿Qué son las Mutaciones Epigenéticas?

Son la adición reversible de márcas químicas sobre las bases del ADN o las histonas de los nucleosomas para regular la expresión génica.

Las 2 marcas más frecuentes son grupos metilos ($-CH_3$) y acetilos (CH_3-COO^-)...

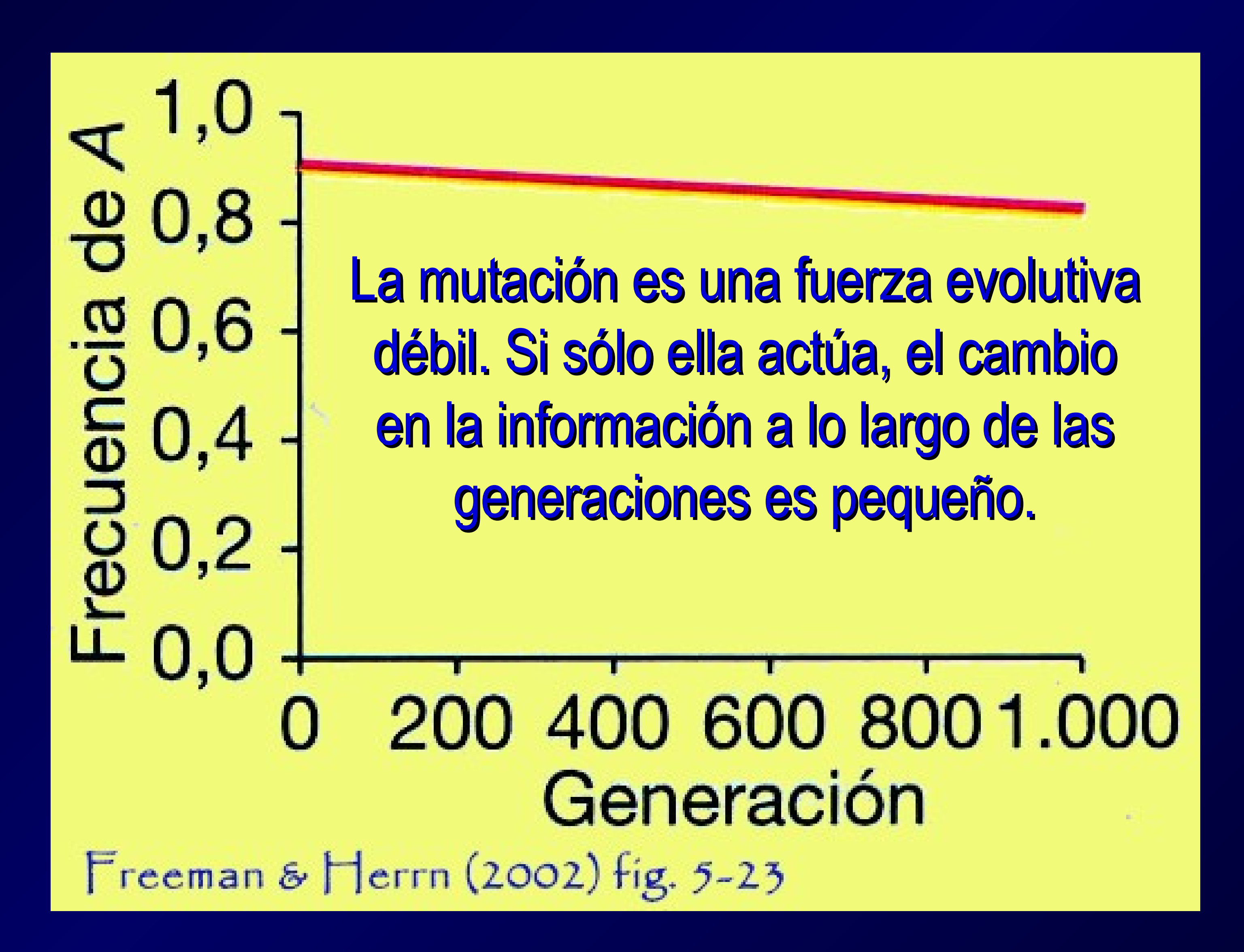
Los cambios epigenéticos ocurren durante el desarrollo, la cancerogénesis y otras enfermedades. El medio las afecta, también y eventualmente se heredan a 1 ó 2 generaciones (Impronta)



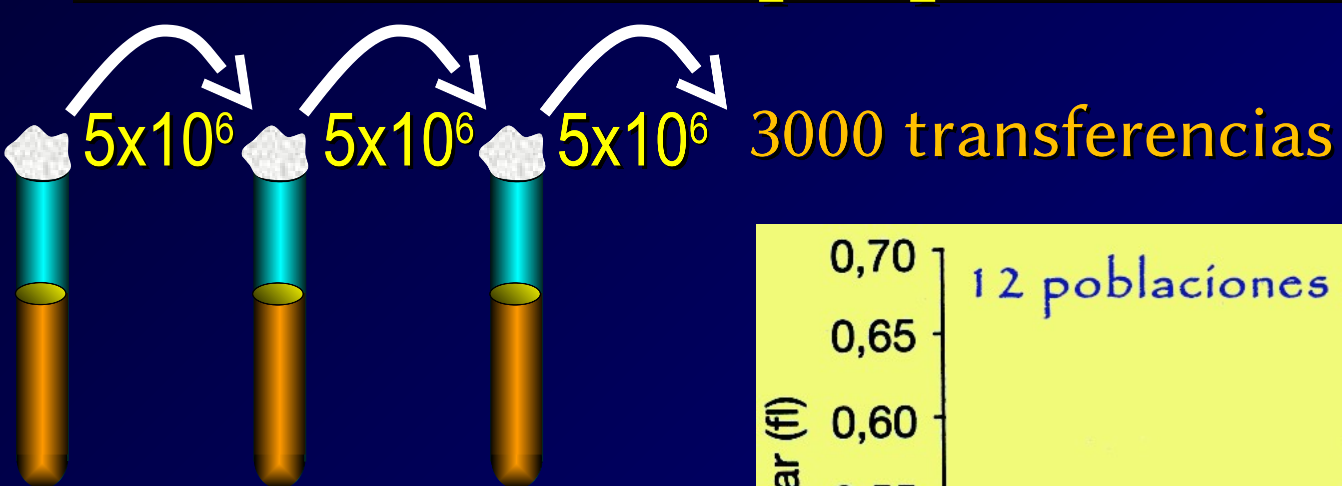
M en C Rafael Govea Villaseñor

Ramesar RS (2019) **Epigenetics, An introductory overview** *SAMJ* june 109(6)371-4

¿Cómo es la Mutación como Fuerza Evolutiva?



Pero la Mutación es una espléndida fuente de variación que puede ser seleccionada



$5x10^8$ $5x10^8$ $5x10^8$

Cultivo sucesivo de *E. Coli* en medio mínimo

Elena, *et al* (1996)

12 poblaciones de *E. coli*

Tamaño celular (fl)

0,70
0,65
0,60
0,55
0,50
0,45
0,40
0,35
0,30

Mutaciones

0 500 1000 1500 2000 2500 3000

Tiempo (generaciones)

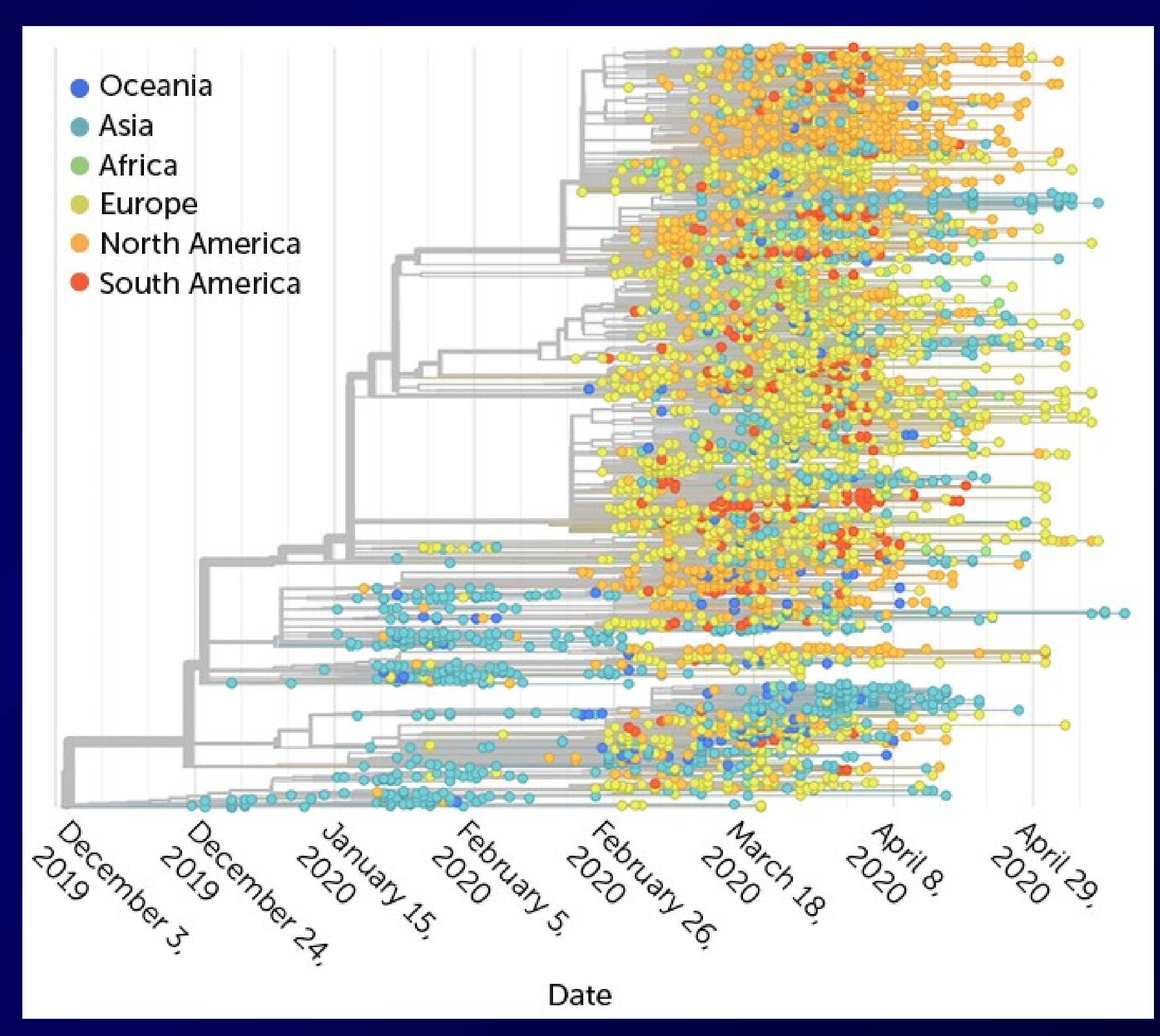
Freeman & Herron (2002) fig. 5-23

M en C Rafael Govea Villaseñor

¿El virus SARS-CoV-2 está mutando?

Si. En un estudio de diciembre secuenció casi 47 mil genomas de todo el Mundo y se encontraron...

- 12.7 mil mutaciones.
- Mayormente sustituciones
- Mutaciones neutras
- No correlacionadas con más transmisibilidad
- Puede decirse aún no hay cepas.

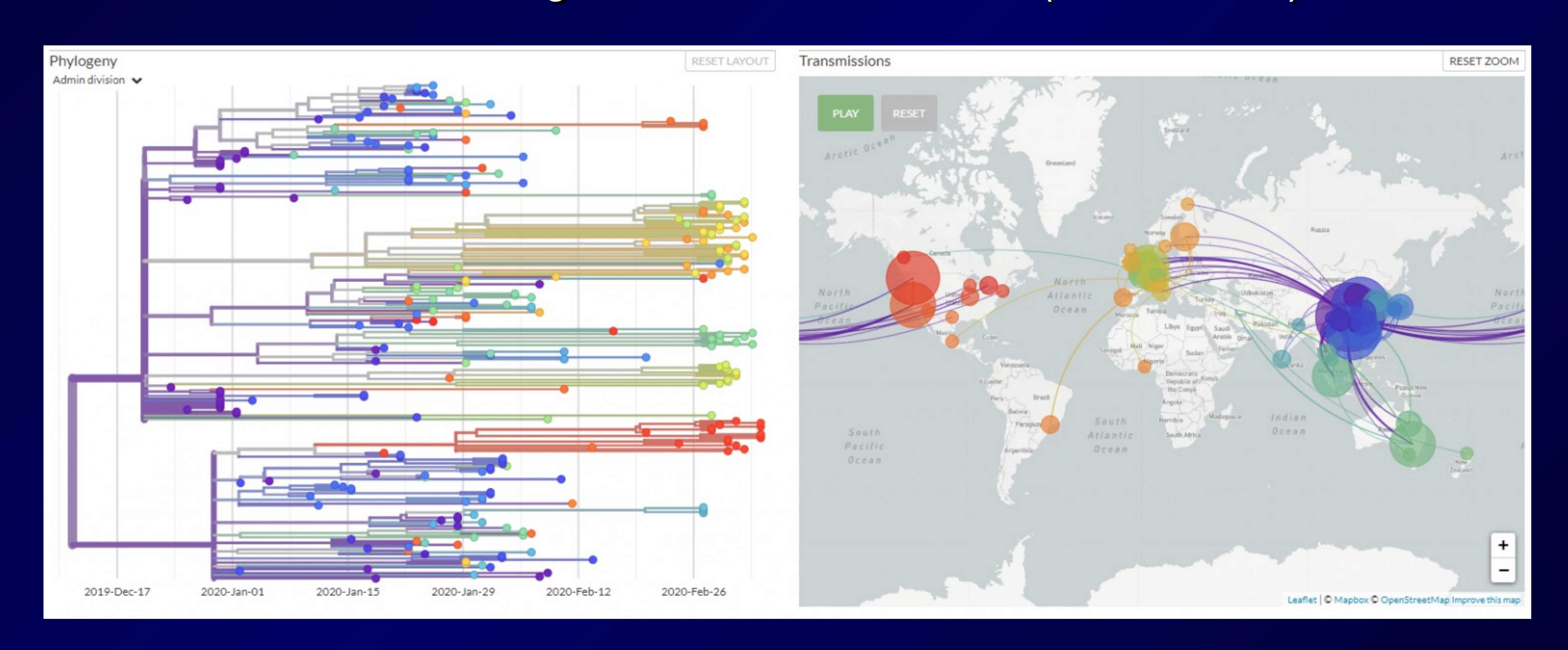


van Dorp, L., Richard, D., Tan, C.C.S. *et al.* **No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2**. *Nat Commun* 11, 5986 (2020).

M en C Rafael Govea Villaseñor

¿Es útil estudiar de las mutaciones?

Si. Podemos rastrear la transmisión, por ejemplo del virus SARS-CoV-2
Primeros 264 genomas secuenciados (2020-03-09)



https://nextstrain.org/sars-cov-2/ 2020-03-09

M en C Rafael Govea Villaseñor